

要 約

報 告 番 号	甲 (乙) 第	号	氏 名	鈴 木 繁 紀
主 論 文 題 名 Ezrin-expressing lung adenocarcinoma cells and podoplanin-positive fibroblasts form a malignant microenvironment (エズリンを発現する肺腺癌細胞とポドプラニンを発現する線維芽細胞は悪性度の高い微小環境を形成する)				
(内 容 の 要 旨) 癌組織内において、癌細胞は、正常肺組織の間質細胞とは生物学的性質が異なる癌関連間質細胞との相互関係により、癌細胞の増殖能や転移能を高めているとの報告がある。癌関連間質細胞の一つに癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts: CAFs) が知られている。これまでの研究から、一部の肺癌においてはCAFsに I 型膜貫通型糖蛋白質であるポドプラニン (podoplanin: PDPN) が高発現することが知られている。PDPNは血小板凝集促進因子としての機能を持ち、癌の増殖、転移に促進的に働くことが知られている。また、PDPNが高発現しているCAFs (PDPN-CAF) を認める肺腺癌症例は、臨床的に予後不良であるとの報告がある。CAFは、癌組織内の線維化領域において癌細胞と共に領域性に観察されるが、CAFにおけるPDPNの発現は必ずしも均一ではない。これまでに、PDPN-CAFの機能については報告されているが、PDPN-CAFの周囲にある癌細胞の形質についての報告は無い。そこで、本研究では、癌組織内において隣接した癌細胞と癌関連間質細胞間の関係を“癌微小環境”と定義したうえで、PDPN-CAFと癌微小環境を形成する癌細胞の形質を明らかにすることを目的とした。 2011年から2013年に国立がん研究センター東病院呼吸器外科において根治切除を施行した原発性肺癌695例中、病理学的腫瘍径2-3cmの腺癌119例を対象とした。119例の切除検体の腫瘍最大割面でPDPN染色を行い、低倍率視野内でPDPN染色陽性のCAFを認める範囲をPDPN-CAF領域と定義し、PDPN-CAF領域が腫瘍最大割面の線維化領域に占める面積の比率をPDPN-CAF score (%) として評価した。PDPN-CAF score を基にPDPN-CAF gradeとして3群 (grade 0: <10%, grade 1: 10-50%, grade 2: >50%) に分類した。grade 0、grade 1、grade 2の症例は、それぞれ65例、34例、20例であった。PDPN-CAF grade別の臨床病理学的特徴を比較すると、PDPN-CAF grade が高い症例は、有意にリンパ節転移 ($p < 0.01$) と血管浸潤 ($p < 0.01$) の頻度が高かった。 続いて、背景因子をマッチングさせたgrade 0とgrade 2の症例各20例ずつを選択し、それぞれの腫瘍最大割面の線維化領域の癌細胞において、上皮間葉移行に関連するE-cadherinとFibronectin、浸潤能に関連するEzrin、Laminin 5、Integrin $\beta 1$ など10種類の浸潤能関連タンパク質の発現を免疫組織化学的に評価した。その結果、grade 2症例では有意に癌細胞におけるEzrin ($p < 0.01$) とE-cadherin ($p < 0.01$) の発現率が高く、PDPN-CAFを高発現する症例の癌細胞ではEzrinとE-cadherinが高発現することが示された。 さらに、症例間の比較で得られた先の結果を検証する目的で、grade 1症例20例を対象とし、同一腫瘍組織内において、PDPN染色陽性のCAF周囲の癌細胞とPDPN染色陰性のCAF周囲の癌細胞間で、EzrinとE-cadherin の発現率を比較した。その結果、PDPN染色陽性のCAF周囲の癌細胞では、Ezrinのみが有意に高発現していた。 本研究では、肺腺癌において、PDPN-CAFと癌微小環境を形成する癌細胞にはEzrinが高発現することを明らかにした。これまでに、Ezrinの高発現は一部の癌細胞の遊走能や浸潤能を促進することが報告されており、このためEzrin陽性肺腺癌細胞とPDPN-CAFが形成する癌微小環境では、癌の転移が促進されていた可能性が示唆された。				